

## ◆ 综述

## Imaging research progresses of evaluating microvascular invasion of non-small cell lung cancer

LIN Miaomiao<sup>1</sup>, LI Kai<sup>1\*</sup>, LIN Huashan<sup>2</sup>(1. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University,  
Nanning 530021, China; 2. GE Healthcare, Shanghai 200120, China)

**[Abstract]** Microvascular invasion (MVI) is an invasive pathological manifestation of lung cancer, playing a key role in local recurrence and distant metastasis after surgery, hence having great value for predicting prognosis. The research progresses of imaging evaluation of MVI of non-small cell lung cancer were reviewed in this article.

**[Keywords]** carcinoma, non-small-cell lung; microvascular invasion; diagnostic imaging

**DOI:** 10.13929/j.issn.1003-3289.2022.11.035

## 影像学评估非小细胞肺癌微血管侵犯研究进展

林苗苗<sup>1</sup>, 李凯<sup>1\*</sup>, 林华山<sup>2</sup>

(1. 广西医科大学第一附属医院放射科,广西 南宁 530021; 2. GE 医疗,上海 200120)

**[摘要]** 微血管侵犯(MVI)为肺癌侵袭性的病理学表现,在术后局部复发和远处转移中发挥关键作用;评估肺癌 MVI 对于预测预后具有重要价值。本文就影像学评估非小细胞肺癌 MVI 进展进行综述。

**[关键词]** 癌,非小细胞肺;微血管侵犯;诊断显像

**[中图分类号]** R734.2; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2022)11-1747-04

肺癌死亡率居恶性肿瘤首位,男性和女性患者 5 年生存率分别为 15% 和 21%<sup>[1]</sup>;手术为治疗早期肺癌的主要方式,但术后复发率和远处转移率较高。病理解上,非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 为肺癌的主要类型,占 80%~85%<sup>[2]</sup>。经手术完全切除的 I 期 NSCLC 术后复发率为 30%<sup>[3]</sup>。术前评估肺癌局部复发及远处转移风险可用于筛选高危患者,促进个体化诊疗。微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 为肺癌侵袭性的病理学表现,在疾病发展及其预后中扮演重要角色<sup>[4-8]</sup>;但因术中冰冻技术取材不全面、无法保证切片质量,且尚无统一标准及操作过程较为烦琐等原因,目前肺癌诊治过程中尚未普遍开展评估 MVI。本文就现有影像学评估 NSCLC

MVI 研究进展进行综述。

### 1 肺癌 MVI 组织病理学

MVI 是肿瘤局部复发和远处转移的第一步<sup>[9]</sup>,通常系淋巴管侵犯及血管侵犯的统称<sup>[10]</sup>,即肿瘤细胞脱离原发病灶而浸润周围新生血管和淋巴管,进入管腔形成癌栓,并沿血流及淋巴循环到达新的靶器官,形成远处播散。目前病理解学检测 MVI 的方法并不统一。常规方法采用光镜观察 HE 染色切片,从低倍镜逐渐过渡到高倍镜,观察管腔内内皮细胞覆盖的成簇的肿瘤细胞,因难以明确区分血管与淋巴管,故将肿瘤侵犯血管及淋巴管统称为 MVI<sup>[10]</sup>;因此,以往临床多仅关注肺癌侵犯血管或淋巴管之一,或将二者视为等同。HARADA 等<sup>[11]</sup>认为肺癌侵犯血管对预后并无明显

**[第一作者]** 林苗苗(1994—),女,广西玉林人,在读硕士。研究方向:胸部影像学。E-mail: 386198285@qq.com

**[通信作者]** 李凯,广西医科大学第一附属医院放射科,530021。E-mail: doctorlikai@163.com

**[收稿日期]** 2021-09-29 **[修回日期]** 2022-07-26

影响,而侵犯淋巴管则可能造成局部复发和远处转移;但 HISHIDA 等<sup>[12]</sup>发现 NSCLC 侵犯血管患者的总生存期小于侵犯淋巴管者,且多因素分析表明,仅 NSCLC 侵犯血管为预后不良的独立危险因子。为进一步区分肺癌侵犯血管与淋巴管,有学者<sup>[13-14]</sup>试图寻找其特异性标志物。CD34 又名血小板-内皮细胞黏附分子-1(platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1),为内皮细胞标志物之一,在成熟及非成熟血管均有所表达,其阳性提示存在肿瘤微血管;D2-40 则为具有较高特异性的淋巴管内皮细胞特异标志物<sup>[15]</sup>,通常仅特异地与淋巴管内皮细胞相结合<sup>[16]</sup>。

根据癌栓位置,MVI 可分为瘤内侵犯和瘤外侵犯。既往研究<sup>[17]</sup>表明,瘤内 MVI 与肺癌患者不良预后相关;但肿瘤内部血管常被其周围肿瘤细胞和基质所堵塞而丧失功能,难以由此判断瘤内 MVI 与远处转移的关系。肿瘤外部血管则为功能性血管,瘤外 MVI 可能为发生远处转移的潜在因素。SHIMADA 等<sup>[18]</sup>认为瘤周 MVI 阳性肺癌发生远处转移的概率大于瘤内 MVI 阳性者。

由于病理学检测肺癌 MVI 较为困难,使肺癌 MVI 未能得到足够重视。肝癌 MVI 检出率较高,目前已较成熟地用于临床诊疗中,且具有详细病理分级标准<sup>[19]</sup>,或可为肺癌相关研究提供参考和指导。

## 2 传统影像学评估肺癌 MVI

**2.1 CT** CT 是肺癌的首选影像学检查方法,具有分辨率高、成像速度快等优点<sup>[20]</sup>,可较好地显示原发病灶位置、大小、内部结构及边缘特征等。任帅等<sup>[21]</sup>观察 229 例 I 期肺腺癌患者,多因素分析结果显示,肿瘤直径 $\geq 2.2$  cm 是肺癌 MVI 的独立影响因素,且随肿瘤增大,发生 MVI 的概率亦增高。段晓蓓等<sup>[22]</sup>分析 86 例 I 期实性肺腺癌患者,发现 MVI 阳性病灶径线(病灶最大横截面最大径与垂直于其的短径的平均值)大于 MVI 阴性者,且肿瘤形态是否规则与 MVI 具有相关性:MVI 阳性肺腺癌形态多不规则。毛刺征为周围型肺癌的常见影像学表现,即结节或肿块周围存在细条状长短不一的放射状影,可能与癌细胞沿瘤周血管及淋巴管浸润有关。YANG 等<sup>[20]</sup>认为肿瘤最大径及毛刺征为肺腺癌 MVI 阳性的独立危险因子。NIE 等<sup>[23]</sup>报道,实性成分占比较高是肺腺癌发生 MVI 的独立危险因子。此外,瘤体大小对于其他肿瘤(如结肠癌、胃腺癌)发生 MVI 与否亦具有重要影响<sup>[24-26]</sup>。

**2.2  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 是基于活体细胞摄取葡萄糖的功能成像方法,肿瘤摄取 $^{18}\text{F}$ -

FDG 程度与其浸润性相关<sup>[27]</sup>。段晓蓓等<sup>[22]</sup>基于 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像学特征建立模型,用于预测 I 期实性肺腺癌 MVI 风险,结果显示病灶最大标准摄取值(maximum standard uptake value, SUV<sub>max</sub>)是 MVI 阳性的独立危险因子,且肿瘤 SUV<sub>max</sub> $>7.75$  时,发生 MVI 的可能性较大。NIE 等<sup>[23]</sup>亦认为病灶 SUV<sub>max</sub> 用于预测肺腺癌 MVI 的效能高于其 CT 形态学特征(混合磨玻璃结节),二者预测训练集肺腺癌 MVI 的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.818 和 0.635,预测测试集肺腺癌 MVI 的 AUC 分别为 0.800 和 0.727;这主要是由于 MVI 为肿瘤侵袭的第一步,而肿瘤生长所需养分大部分来源于糖代谢。

## 3 影像组学评估肺癌 MVI

术前传统影像学预测肺癌 MVI 的难度较大。影像组学,包括 CT、MRI 及超声组学,可通过提取肉眼无法看到的影像学特征而量化评估疾病,已广泛应用于诊断、治疗肺癌及预后评估<sup>[28-29]</sup>,且逐渐用于术前预测肺癌 MVI。

**3.1 直方图** 直方图是通过统计数字化图像中所有像素不同灰度值出现的频率而获得病变内部异质性的直方图参数的非侵入性定量图像分析方法,可用于评估不同肿瘤 MVI。于晓军等<sup>[30]</sup>发现表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)直方图对预测乳腺浸润性导管癌 MVI 具有一定价值;李敏达等<sup>[31]</sup>报道,MR T2<sup>\*</sup> mapping 全域直方图可用于评估宫颈癌 MVI。TSUCHIYA 等<sup>[32]</sup>前瞻性纳入 60 例 NSCLC 患者,基于肿瘤体积构建直方图,结果表明 50thADC、75thADC、90thADC、95thADC、ADC 平均值、斜度及峰度均可用于预测 MVI,尤以峰度的诊断效能最高,其 AUC 为 0.809。

**3.2 2D、3D 纹理分析** 纹理分析可通过量化图像信息,并提取大量肉眼无法识别的纹理特征而显示肿瘤的微观信息及其内在特性。YANG 等<sup>[20]</sup>回顾性分析 149 例肺腺癌术后患者,并构建纹理特征组学标签,发现基于 2D 图像构建的影像组学标签术前预测肺腺癌 MVI 的效能优于基于 3D 图像,其 AUC 分别为 0.938 和 0.753;龚爱迪等<sup>[33]</sup>亦认为基于高分辨率 CT 图像的 2D 纹理分析模型预测肺腺癌 MVI 的效能优于 3D。但 3D ROI 包含更多肿瘤病灶,理论上可较单层面 2D ROI 提供更为全面的信息。LIU 等<sup>[34]</sup>发现,基于 3D ROI 构建的影像组学模型更适用于宫颈癌组织学分级。另有研究<sup>[35-36]</sup>表明,基于整个肿瘤提取的 3D 影像组学特征更能反映肿瘤特性;也有学者<sup>[37]</sup>认为

2D与3D纹理分析用于评估胃肿瘤异质性价值相当。目前对于上述研究结果存在差异的原因尚不清楚,可能主要与不同研究采用的CT参数不同、导致其断层平面图像分辨率无法统一,或实际基于3D ROI提取的特征与最初3D特征计算概念有所偏差有关<sup>[38]</sup>。未来应进一步完善提取组学特征及计算特征值的方法,并筛选最佳分析手段。

#### 4 小结与展望

MVI为肺癌侵袭性的病理学表现,在疾病发展及患者预后均有重要影响。传统影像学及影像组学用于术前预测肺癌MVI均在探索中,尚未得到广泛认可,目前仅能通过组织病理学明确诊断肺癌MVI。今后需积极开展大样本量、前瞻性及多中心研究,规范肺癌MVI评估流程,完善提取组学特征及计算特征值方法,筛选最佳分析手段,以利于临床推广应用。

#### 〔参考文献〕

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1):7-30.
- [2] 郑博,吕超,常建华,等.非小细胞肺癌非常见突变靶向治疗研究进展[J].中华医学杂志,2022,102(13):969-976.
- [3] SUNG S Y, KWAK Y K, LEE S W, et al. Lymphovascular invasion increases the risk of nodal and distant recurrence in node-negative stage I-II A non-small-cell lung cancer[J]. Oncology, 2018, 95(3):156-162.
- [4] GRBIĆ K, MEHIĆ B. Characteristics of lymphovascular metastatic spread in lung adenocarcinoma according to the primary cancer location[J]. Med Glas (Zenica), 2020, 17(1):66-72.
- [5] PIEDIMONTE S, RICHER L, SOUHAMIS L, et al. Clinical significance of isolated tumor cells and micrometastasis in low-grade, stage I endometrial cancer[J]. J Surg Oncol, 2018, 118(7):1194-1198.
- [6] OKIROR L, HARLING L, TOUFEKTZIAN L, et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156(2):785-793.
- [7] CHOE J, KIM M Y, YUN J K, et al. Sublobar resection in stage IA non-small cell lung cancer: Role of preoperative CT features in predicting pathologic lymphovascular invasion and postoperative recurrence[J]. AJR Am J Roentgenol, 2021, 217(4):871-881.
- [8] GUGLIELMETTI L C, SCHNEITER D, HILLINGER S, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor for survival in pathologically proven N2 non-small cell lung cancer[J]. Swiss Med Wkly, 2021, 151:w20385.
- [9] NIE P, YANG G, WANG N, et al. Correction to: Additional value of metabolic parameters to PET/CT-based radiomics nomogram in predicting lymphovascular invasion and outcome in lung adenocarcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(1):325-327.
- [10] RUFFINI E, ASIOLI S, FILOSSO P L, et al. Significance of the presence of microscopic vascular invasion after complete resection of Stage I-II pT1-T2N0 non-small cell lung cancer and its relation with T-Size categories: Did the 2009 7th edition of the TNM staging system miss something? [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(2):319-326.
- [11] HARADA M, HATO T, HORIO H. Intratumoral lymphatic vessel involvement is an invasive indicator of completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(1):48-54.
- [12] HISHIDA T, YOSHIDA J, MAEDA R, et al. Prognostic impact of intratumoural microvascular invasion and microlymphatic permeation on node-negative non-small-cell lung cancer: Which indicator is the stronger prognostic factor? [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 43(4):772-777.
- [13] AL-ROHIL R N, MILTON D R, NAGARAJAN P, et al. Intratumoral and peritumoral lymphovascular invasion detected by D2-40 immunohistochemistry correlates with metastasis in primary cutaneous Merkel cell carcinoma[J]. Hum Pathol, 2018, 77:98-107.
- [14] AGARWAL S, SINGH A, BAGGA P K. Immunohistochemical evaluation of lymphovascular invasion in carcinoma breast with CD34 and D2-40 and its correlation with other prognostic markers[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2018, 61(1):39-44.
- [15] MALLEKAVU S B, THANKY A H, KANAKASETTY G B, et al. Prognostic significance of bone only metastasis compared to visceral metastasis in patients with carcinoma cervix treated with platinum-based chemotherapy[J]. South Asian J Cancer, 2017, 6(4):151-153.
- [16] 尹博,丁鉴夷,杨美琴,等.宫颈癌的相关免疫治疗及进展[J].国际妇产科学杂志,2021,48(6):628-633.
- [17] MATSUURA N, GO T, FUJIWARA A, et al. Lymphatic invasion is a cause of local recurrence after wedge resection of primary lung cancer[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 67(10):861-866.
- [18] SHIMADA Y, ISHII G, HISHIDA T, et al. Extratumoral vascular invasion is a significant prognostic indicator and a predicting factor of distant metastasis in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(7):970-975.
- [19] 刘永倩,赵新湘.原发性肝细胞肝癌微血管浸润分级的危险因素预测[J].放射学实践,2020,35(11):1453-1457.
- [20] YANG G, NIE P, ZHAO L, et al. 2D and 3D texture analysis to predict lymphovascular invasion in lung adenocarcinoma[J]. Eur J Radiol, 2020, 129:109111.
- [21] 任帅,孙大强,朱建平,等.I期肺腺癌伴脉管癌栓相关因素分析[J].天津医药,2019,47(1):59-62.
- [22] 段晓蓓,陈相猛,黄斌豪,等.<sup>18</sup>F-FDG PET/CT影像学特征对I期实性肺腺癌脉管侵犯的预测价值[J].中山大学学报(医学科版),2020,41(4):649-656.

- [23] NIE P, YANG G, WANG N, et al. Additional value of metabolic parameters to PET/CT-based radiomics nomogram in predicting lymphovascular invasion and outcome in lung adenocarcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(1): 217-230.
- [24] 牟安娜,蒲红,印隆林,等.增强 CT 测量结肠癌肿瘤大小与脉管癌栓的关系[J].天津医药,2020,48(12):1214-1218.
- [25] PLANZ V B, LUBNER M G, PICKHARDT P J. Volumetric analysis at abdominal CT: Oncologic and non-oncologic applications[J]. Br J Radiol, 2019, 92(1095):20180631.
- [26] CHEN X L, PU H, YIN L L, et al. CT volumetry for gastric adenocarcinoma: Association with lymphovascular invasion and T-stages[J]. Oncotarget, 2017, 9(15):12432-12442.
- [27] 张漫雪,周锦,汤泊,等.原发性肺癌<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数与其临床病理特征的关系[J].中国医学影像技术,2021, 37(11):1674-1679.
- [28] 王子阳,尹国涛,李小凤,等.机器学习结合<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学特征对肺腺癌 EGFR 突变亚型的预测价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2021, 41(8):479-485.
- [29] 陈欢,梁明柱,雷益,等.含瘤周移行带影像组学模型预测肺腺癌病理分级[J].放射学实践,2020, 35(4):478-483.
- [30] 于晓军,陈永升,王春艳,等.MRI 表现及 ADC 直方图对预测乳腺浸润性导管癌脉管浸润的价值[J].临床放射学杂志,2020, 39(2):294-298.
- [31] 李敏达,蒋璟璇,强金伟,等.基于磁共振 T2\* mapping 全域直方图评估宫颈癌脉管浸润的价值[J].临床放射学杂志,2021, 40(6):1212-1216.
- [32] TSUCHIYA N, DOAI M, USUDA K, et al. Non-small cell lung cancer: Whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient for assessment of tumor grade, lymphovascular invasion and pleural invasion[J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0172433.
- [33] 龚爱迪,杨光杰,王振光,等.HRCT 纹理分析术前预测肺腺癌患者微血管侵犯的价值[J].临床放射学杂志,2020, 39(5):903-907.
- [34] LIU Y, ZHANG Y, CHENG R, et al. Radiomics analysis of apparent diffusion coefficient in cervical cancer: A preliminary study on histological grade evaluation[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(1):280-290.
- [35] WAN Q, ZHOU J, XIA X, et al. Diagnostic performance of 2D and 3D T2WI-based radiomics features with machine learning algorithms to distinguish solid solitary pulmonary lesion[J]. Front Oncol, 2021, 11:683587.
- [36] ORTIZ-RAMON R, LARROZA A, ARANA E, et al. A radiomics evaluation of 2D and 3D MRI texture features to classify brain metastases from lung cancer and melanoma[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2017, 2017:493-496.
- [37] MENG L, DONG D, CHEN X, et al. 2D and 3D CT radiomic features performance comparison in characterization of gastric cancer: A multi-center study[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2021, 25(3):755-763.
- [38] SHEN C, LIU Z, GUAN M, et al. 2D and 3D CT radiomics features prognostic performance comparison in non-small cell lung cancer[J]. Transl Oncol, 2017, 10(6):886-894.

## 2021 版中国科技期刊引证报告相关数据 ——《中国介入影像与治疗学》

由中国科学技术信息研究所主持的“2021 中国科技论文统计结果发布会”于 2021 年 12 月举行。《中国介入影像与治疗学》杂志在《2021 版中国科技期刊引证报告(核心版)》的相关数据为:

- 1 文献来源量:**159** 篇;
- 2 基金论文比:**0.48**;
- 3 核心总被引频次:**910**;
- 4 核心影响因子:**1.057**;
- 5 学科扩散指标:**2.72**;
- 6 学科影响指标:**0.88**;
- 7 综合评价总分:**48.8**。